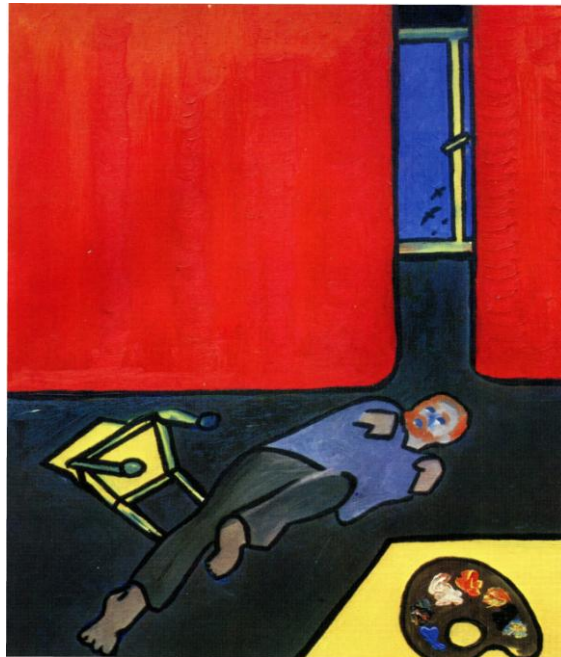


А. Горб



**“СТАРТОВА ТА ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ
ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ”**

Херсон-2008

**УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ХЕРСОНСЬКОЇ ОБЛДЕРЖАДМІНІСТРАЦІЇ**

ХЕРСОНСЬКА ДИТЯЧА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ

*«.... Кто дорожит жизнью мысли,
тот знает очень хорошо, что настоящее образование
есть только самообразование
и что оно начинается только с той минуты, когда
человек, распроставшись со всеми школами, делается
полным хозяином своего времени и своих занятий....»*

В. Пикуль «Честь имею»



**“СТАРТОВА ТА ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ
ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ”**

**ІНФОРМАЦІЙНО-МЕТОДИЧНИЙ
ПОСІБНИК**

Херсон-2008

“Стартова та підтримуюча терапія епілептичних нападів”, 2009 р. - 40 стор.

У посібнику викладені сучасні погляди на проблему епілептичних нападів у дітей та дорослих, представленні сучасні погляди та вимоги щодо діагностики та лікування епілепсій.

Посібник містить матеріали з вимог до лікування епілептичного статусу та діагностики й лікування неепілептичних судом.

Посібник “Стартова та підтримуюча терапія епілептичних нападів” орієнтований на активізацію діяльності лікарів загальної практики, неврологів, психіатрів та формування сучасного світогляду у епілептології, та може бути корисною в практичній діяльності лікарів клініцистів та для навчання курсантів факультетів удосконалення лікарів.

Автор:

Горб Анатолій Леонідович,
Головний дитячий невролог УОЗ,
Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня.

Рецензент:

А.Е. Дубенко.
доктор медичних наук,
Інститут неврології, психіатрії та наркології, АМН України, м . Харків

РЕКОМЕНДОВАНО до видання:

Протокол № 14 (89) від 25.12.2008 року засідання проблемної комісії "Психіатрія" МОЗ та АМН України.

ЗМІСТ

- Вступ.
- Принципи фармакотерапії.
- Особливості фармакотерапії.
- Епілепсії у вагітних. Клініка та особливості лікування.
- Епілепсії в похилому віці. Клініка та особливості лікування.
- Резистентні епілепсії.
- Епілептичний статус, сучасні вимоги до лікування.
- Загальноєвропейські стандарти допомоги при епілепсії.
- Тактика лікаря загальної практики при судомах.
- Літературний огляд

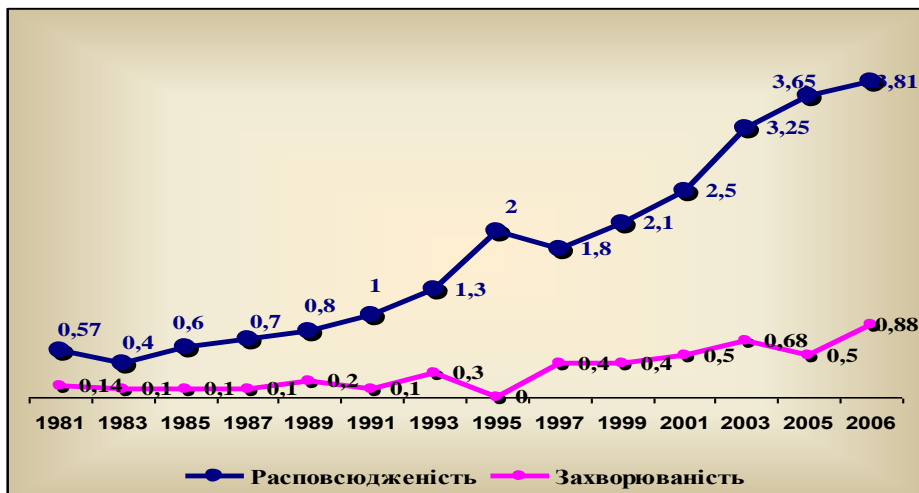
ВСТУП

Аналіз даних галузевої статистичної звітності за останні роки свідчить про достатньо високі показники поширеності, захворюваності та інвалідності населення на епілепсії.

Поширеність епілепсій в дитячому та підлітковому віці на сьогодні оцінюється як 0,5-0,8 %. Це хворі, які потребують постійного нагляду та приймають антиконвульсанти. Кількість дітей та підлітків, які мали лише один напад судом дорівнює 5-7 %. Більшість із них потребує специфічного лікування. Так, в Україні показник поширеності епілепсій в 1999 році становив 1,8 ‰, а у 2006 році – 2,75 на 1000 дітей.

Аналіз захворюваності на епілепсії дитячого населення Херсонської області свідчить про прогресивне зростання цієї патології. З 1980 року по 2006 рік захворюваність зростає майже в 6 разів (0,14 – 1980 рік, 0,88 – 2006 рік) поширеність – майже в 7 разів (0,57 – 1980 рік, 3,81 – 2006 рік).

**Показники поширеності та захворюваності
на епілепсії в Херсонській області 1980 – 2006 роки
(на 1 000 дитячого населення)**



В Україні на 01.01.06 зареєстровано 18155 дітей, хворих на епілепсію, 4738 з них є інвалідами.

Згідно сучасних поглядів та за визначенням ВООЗ: епілепсія це хронічне захворювання головного мозку, яке характеризується, в залежності від локалізації патологічного вогнища, повторними неспровокованими судомними, безсудомними або патопсихологічними пароксизмами, в основі яких лежить гіперсинхронний разряд нейронів кори головного мозку.

Епілепсія – захворювання поліетіологічної природи. Це знайшло відображення в Міжнародній класифікації: “Епілепсії, епілептичні синдроми та асоційовані з приступами хвороби (Нью Делі, 1989 р.)”, яка загально прийнята і є обов'язковою для епілептологів, неврологів, психіатрів всього світу та базується на таких принципах:

1. Принцип локалізації і локалізаційно-обумовлені: *фокальні форми епілепсії, генералізовані форми, змішані.*
2. Принцип етіології: *симптоматичні, ідіопатичні, криптогенні.*
3. Вік дебюта: *новонароджених, малюкових, дитячих, юнацьких.*
4. Вид приступу, який визначає клінічну картину синдрому: *абсанс, міоклонічний абсанс, інфантильний спазм та інші.*
5. Особливості перебігу та прогнозу: *доброякісний чи злякисний.*

Згідно сучасних вимог (ІЛАЕ, 2001 р.), при обстеженні хворого з підозрою на епілепсію повинні бути обов'язковими нижче вказані клініко-діагностичні заходи:

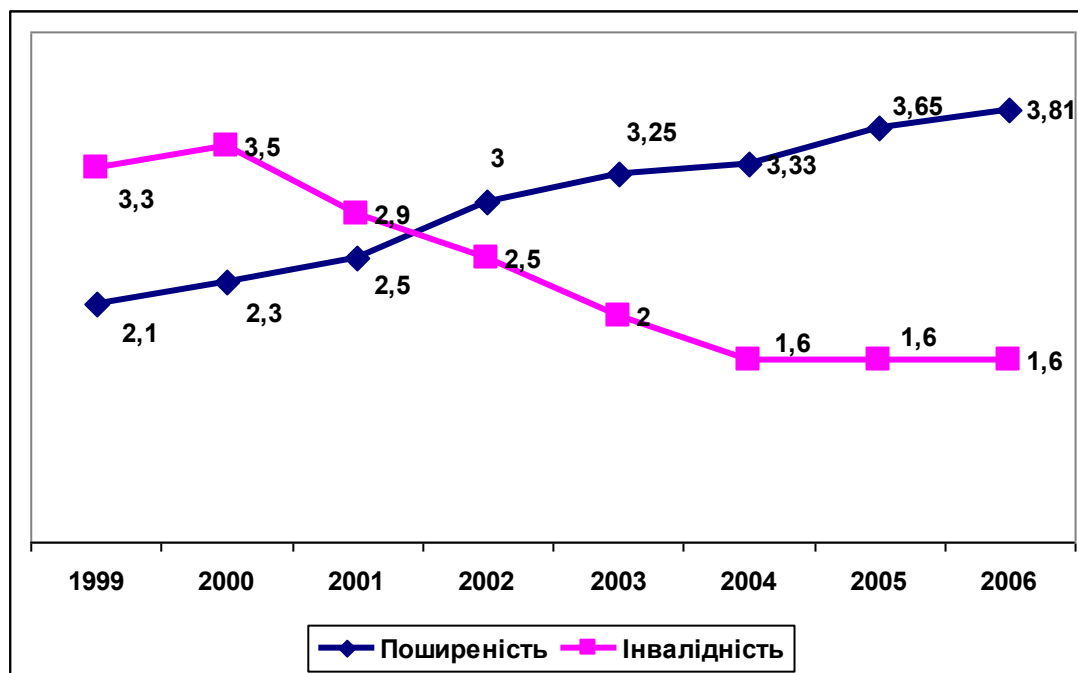
- опис пароксизмального стану (можливо за даними анамнезу)
- класифікація пароксизму (анамнез, візуальне спостереження, ЕЕГ)
- діагностика форм епілепсії (клінічні прояви, ЕЕГ, нейровізуалізація)
- встановлення етіологічного чинника (МРТ, карітипування, обстеження на порушення обміну речовин та ін.)
- діагностика супутніх захворювань та ступіню обмеження можливостей (інвалідізація)

Починаючи з 1999 року в МОЗ України статистична звітність ведеться згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ) X перегляду, де епілепсії та епілептичні синдроми подані в класі VI “Хвороби нервової системи”, зараховані до компетенції невролога, вони підлягають диспансеризації у невролога, та, у випадках супутніх психічних розладів, доцільне спостереження у психіатра.

Згідно даних Міжнародної протиепілептичної ліги ефективність лікування епілепсій сягає 75 %. В Україні цей показник не перевищує 35 % (В.Ю. Мартинюк, 2004 р.).

Досвід роботи протипароксизмального центру неврологічного відділення ДОКЛ свідчить про те, що впровадження Стандартів Міжнародної протиепілептичної ліги в практичну діяльність значно впливає на ефективність лікування та зменшує ризик інвалідності. З 1999 по 2006 рік показник інвалідності в Херсонській області зменшився з 3,3 до 1,6 на 10000 дитячого населення. При цьому показники захворюваності в регіоні значно вище середньостатистичних в Україні.

Показники поширеності (на 1000 дитячого населення) та інвалідності (на 10000 дитячого населення) на епілепсії в Херсонській області.



Принципи фармакотерапії

Ефективність лікування епілепсій забезпечується насамперед раціональною фармакотерапією, яка повинна проводитись згідно протоколів лікування, затверджених МОЗ України (для дорослих від 28.12.2002 № 507, для дітей від 13.07.2005 № 350) та Стандартів Міжнародної протиепілептичної ліги.

Основні принципи фармакотерапії епілепсій:

- адекватна для даних типів приступів і синдромів епілепсій призначення одного з препаратів 1-го ряду (*монотерапія*). Лікування проводять з поступовим збільшенням дози до припинення випадків або до появи ознак інтоксикації (раціонально підібрана терапія забезпечує адекватний контроль над випадками у 70 % хворих).
- при фокальних випадках препаратами 1-го ряду вибору є карбамазепін та вальпроати. При генералізованих випадках (тоніко-клонічні, міоклонічні абсанси) – вальпроати. При простих абсансах – вальпроати та етосуксимід. Бензонал та фенобарбітал доцільно виключити з терапевтичного резерву або використовувати обмежено (у зв'язку з токсичністю цих препаратів).
- при неефективності монотерапії (після послідовних спроб прийому двох і більше препаратів в режимі монотерапії) можлива політерапія.
- відміна препарату повинна бути поступовою з обов'язковим врахуванням форми, прогнозу епілепсії, індивідуальних особливостей пацієнта, але не раніше 2-3-5 років після останнього приступу.
- обов'язково урахування інтересів пацієнтів (баланс ефективності, побічних дій та вартості препарату).

**Вибір протиепілептичних препаратів
при основних формах епілепсій та епілептичних синдромів.**

Таблиця № 1

Назва препарату	Характер нападів				
	Інфантильні спазми	Абсанси	Міоклонічні	Первинно генералізовані	Парціальні та вторинно генералізовані
Вальпроати	+	++	++	++	+
Іміностільбени	0	-	-	++	++
Топіромати	+	+	+	++	++
Сукцініміди	+	++	+	-	-
Фенітоїн	0	-	-	++	++
Ламотриджин	0	++	-	+	+
Бензодіазепін	++	+	++	-	0

++ висока ефективність препарату;

+ препарат ефективний;

0 мінімальна ефективність препарату;

- препарат протипоказаний.

Враховувати треба не тільки “чутливість” пароксизму до того, чи іншого антиковульсantu, а й механізм дії, фармакокінетику кожного з препаратів.

**Механізм дії
та фармакокінетика антиепілептичних препаратів**

таблиця № 2

препарат	механізм дії	період напіврозпаду у дітей (вік)	період напіврозпаду у дорослих (вік)	період досягнення стадійної концентрації в плазмі (доба)	зв'язування з білками плазми (%)
<i>карбамазепін</i>	А, Д	14-27 діти 8-28 новонароджені	9-27	3-4	85
<i>клоназепам</i>	А, Б	20-40	10-40	-	95-98
<i>діазепам</i>	А, Б	17	36	-	40
<i>етосуксимід</i>	В	20-60	20-60	7-10	0
<i>габapентін</i>	Б, Г	-	5-7	-	0
<i>ламотриджин</i>	А, Б, Г	-	-	-	55
<i>левітірацетам</i>	Д	-	6-8	2	0
<i>окскарбазепін</i>	А	5-8	7-11 ²	2-3	40
<i>фенобарбітал</i>	А, Б, Г, Д	37	40-136	12-21	40-60
<i>фенітоїн</i>	А, Б, Г, Д	5-14 діти 10-60 новонароджені	12-36	7-28	69-96
<i>тіагабін</i>	А	-	4-7	2	96
<i>топірамат</i>	А, Б, Д	10-15, 6-8 ³	20-30, 12-15 ³	-	15
<i>зонізамід</i>	А, В	-	27-46	10-12	40
<i>вальпроєва кислота</i>	А, Б	8-15	6-15	1-2	80-95

- А – дія на натрійові канали
 Б – дія на ГАМК-рецептори
 В - дія на Т-кальцієві канали
 Г - антагоніст рецепторів глутамату
 Д – механізм дії невідомий

Приймаючи рішення щодо терапії епілептичних нападів, необхідно враховувати не тільки вид і характер приступів, **а й те, що існує 9 форм лобної епілепсії; 5 видів скроневої; більше 30-ти фамільних (вікозалежних) епілепсій у немовлят та дітей, які мають свої клінічні, електроенцефалографічні та терапевтичні особливості, клінічна верифікація яких повинна бути обов'язковою. (Деякі з них приводяться нижче).**

Таблиця № 3

№№ з/п	Форма фамільної епілепсії	Стартова терапія (І лінія)
1.	Доброякісні сімейні неонатальні судоми Пловайна	Лікування не потребують
2.	Злоякісні неонатальні сімейні судоми	
3.	Рання епілептична енцефалопатія Отахара	
4.	Дитяча епілептична енцефалопатія з множинними незалежними вогнищевими спайками (синдром Марканда-Блюма-Отахара)	Синактен Депо Вальпроати
5.	Доброякісні інфантильні спазми (Ватабане-Вітівано)	Вальпроати
6.	Інфантильні спазми (синдром Веста, криптогенний, симптоматичний)	Синактен Депо Вальпроати
7.	Доброякісна міоклонічна епілепсія дитинства Драве	Вальпроати
8.	Тяжка міоклонічна епілепсія дитинства Драве	Вальпроати Синактен Депо
9.	Синдром ННЕ: геміконвульсії-геміплегії-епілепсія Гасто	Карбамазепін
10.	Доброякісна міоклонічна епілепсія дитинства Дууза (генетично асоційована)	Вальпроати, ламотриджин
11.	Злоякісна (міоклонічно-астатична) епілепсія раннього дитячого віку Дууза-Драве	Вальпроати
12.	Епілепсія з міоклонічними абсансами (синдром Тасінарі)	Вальпроати
13.	Міоклонічна епілепсія з абсансами Дживанса	Вальпроати, ламотриджин
14.	Дитяча абсансна епілепсія (пікнолепсія) Кальпа	Вальпроати
15.	Доброякісна дитяча епілепсія з піками на ЕЕГ в центральній-скроньовій області (роландична епілепсія)	Карбамазепін Вальпроати

	Нейрака-Біссара-Гасто	
16.	Доброякісна парціальна епілепсія з афективними симптомами Делла-Бернандіна	Карбамазепін
17.	Ідіопатична скронева епілепсія Джонсона-Берковича	Карбамазепін
18.	Симптоматична епілепсія скроневої долі (5 форм)	Карбамазепін
19.	Ідіопатична лобна епілепсія аутосомно-домінантна Шеффера з нічними пароксизмами	Карбамазепін
20.	Симптоматична лобна епілепсія (8 форм)	Карбамазепін
21.	Епілепсія з приступами grand mal пробудження Говерса-Гопкінса	Карбамазепін
22.	Синдром Леннокса-Гасто (міоклонічно-астатично-атонічні напади)	Вальпроати
23.	Доброякісна епілепсія дитячого віку з потиличними пароксизмами	Карбамазепін
24.	Юванільна абсансна епілепсія Дууза-Вольфа	Вальпроати етосуксиміди
25.	Епілептично метаболічна епілепсія Кнаппа-Компровера	Вальпроати
26.	Епілепсія-афазія з ESES-синдромом Ландау-Клефнера	Вальпроати
27.	Метаболічна епілепсія Ватанабо-Вітівано	Вальпроати
28.	ESES-синдром. Електричний епілептичний статус під час повільного сну у дітей, синдром Парті. CSWS-синдром	Карбамазепін
29.	Ювенільна міоклонічна епілепсія Герпіна-Янца	Вальпроати етосуксиміди
30.	Стимулозалежні форми епілепсії у дітей: - фотозалежні Радовичи - епілепсія читання Бікфорда - епілепсія мислення - ноогенна епілепсія та інші	Карбамазепін Вальпроати, Карбамазепін Карбамазепін Карбамазепін

В теперішній час синтезовано близько 30 антиепілептичних препаратів. Стартова терапія у 80 % хворих починається з вальпроатів або карбамазепіну, значно рідше - з етосуксимідів, бензодіазепінів та гідантоїнів.

Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає як "необхідні" 6 антиконвульсантів:

1. вальпроат натрію,
2. карбамазепін,
3. фенобарбітал,
4. діазепам,
5. фенітоїн
6. етосуксимід.

Антиепілептичні препарати мають бути завжди доступними та відповідати вимогам якості по біодоступності, стабільності та формі випуску.

Приймаючи рішення про лікування епілепсії необхідно встановити показання для призначення антиконвульсантів та дати оцінку співвідношенню реальної допомоги та побічних дій препаратів.

Основні показання для призначення антиконвульсантів:

1. Лікування хворих з вже встановленими діагнозами "Епілепсія" (наявність повторних неспровокованих приступів, виключення неепілептичного генезу приступів).
2. Лікування приступів з одним пароксизмом (специфічність приступу, діагноз "Епілепсія").
3. Лікування спровокованих приступів внаслідок гострих захворювань (енцефаліт, ЧМТ та інше) на період лікування основного захворювання.

Профілактичне лікування станів, які мають високу вірогідність виникнення епілептичних нападів, не проводиться.

До початку терапії антиконвульсантами повинні бути вжиті наступні заходи:

1. Оцінка та документування статусу хворого, фізикальне обстеження, лабораторні тести, ЕЕГ (включаючи ЕЕГ сну), нейрорадіологічні візуалізуючі обстеження, оцінка пізнавальних функцій.
2. Обговорення терапії, прогнозу, соціальних наслідків (школа, спорт, професійна орієнтація, кошторис лікування) з батьками та близькими пацієнта. Вибір адекватного антиконвульсанта (з урахуванням епілептичного синдрому, характеру приступу, вірогідних побічних наслідків терапії).
3. Обговорення кінцевої мети лікування з батьками та близькими.
4. Вибір адекватного антиконвульсанта (з урахуванням епілептичного синдрому, характеру приступу, вірогідних побічних наслідків терапії).
5. Обговорення з батьками та близькими ситуацій, які можуть виникнути в процесі лікування.

Особливості фармакотерапії

Практично всі протисудомні препарати мають седативний ефект, тому починати лікування необхідно з титрування дози, виходячи з мінімальної в перерахунку на вагу тіла. Перший прийом необхідно зробити на ніч, потім вводиться – денна доза (якщо вона потрібна), і останньою – ранкова.

Темп титрування дози антиковульсанту залежить від клінічного перебігу хвороби, препарату. Зазвичай оптимальним є такий темп титрування - ½ разової дози кожні 3-7 діб.

При лікуванні *вальпроатами* доцільно починати терапію з дози 5 мг/кг на добу, збільшуючи її на 5 мг/кг кожні 4-7 діб до досягнення ефекту.

Терапію іміностільбенами (карбамазепіном, фінлепсіном) також починають з дози 5 мг/кг на добу, збільшуючи “кроками” в 1-2 тижні; дорослим пацієнтам починають з 100 мг, збільшують на 200 мг, і можуть доходити до 2000 мг на добу.

Діфенін – стартова доза від 3 мг/кг на добу, підтримуюча доза до 15 мг/кг на добу. В зв'язку з токсичною дією в країнах Європи його використання обмежене.

Етосуксиміди – початкова доза у дітей 10 мг/кг на добу на протязі тижня, далі збільшують на таку ж дозу 1 раз на тиждень до терапевтичних меж 15-30 мг/кг на добу. У дорослих стартова доза 250 мг ввечері зі збільшенням дози на 250 мг на добу 1 раз на тиждень до підтримуючої дози 1500 мг на добу.

Клоназепам – початкова доза для дітей до 10-річного віку складає 0,01-0,03 мг/кг на добу і не повинна перевищувати 0,05 мг/кг на добу. Добова доза розподіляється на 2-3 прийоми, збільшення дози проводиться не більше як на 0,25-0,5 мг 1 раз в 3 дні до підтримуючої дози 0,1-0,2 мг/кг на добу.

Використання малих доз - одна з основних причин формування «псевдорезистентних» форм епілепсій. Терапія обов'язково повинна проводитись в адекватних вікових та корегованих по вазі тіла пацієнта дозах, залежно від форми епілепії.

Вальпроат

Серед препаратів вальпроєвої кислоти найбільш вживаним є депакін (40 % хворих в Європі, 65 % - в США, близько 70 % - в країнах пострадянського простору).

При деяких формах епілепсії (доброякісна міоклонічна епілепсія, абсансна епілепсія Кальпа, міоклонічна Янца-Герпіна) терапевтичний ефект можливий вже в дозі 20 мг/кг на добу, та підтримуюча терапія повинна проводитись в вищевказаних терапевтичних дозах. Проте, при злоякісних формах (синдром Веста, Леннокса-Гасто, Отахара, Дузе, Тассінарі) доза вальпроату може сягати більше 50 мг/кг на добу. При симптоматичних парціальних епілепсіях доза повинна бути більшою за середню терапевтичну (від 30 мг/кг на добу). У дорослих доза може бути доведена до 3000 мг на добу.

Хімічна формула:	вальпроєва кислота чи її сіль (натрієва, калієва).
Торгова назва:	депакін та його аналоги: <i>конвулекс, орфіріл, апілепсін, конвульсофін, еверіден, енкорат, вальпроком.</i>
Вміст в торгових формах:	депакін таб.: 0,3; 0,5; хроно 0,3; 0,5; сироп 0,2 в мірній ложці. Капсули: конвулекс 0,15; 0,3; енкорат 0,2 таб; апілепсін 0,15; 0,3; вальпроком 0,3, 0,5.
Механізм дії:	активізація ГАМК-ергічного гальмування, та гальмування збудливості синапсів, гальмування мембранних кальцієвих потоків.
Час вирівнювання концентрації препарата в крові:	2-4 доби.
Терапевтична концентрація в плазмі:	30-120 мг/л
Терапевтична доза:	діти – 20-50 мг/кг на добу дорослі – 20-30 мг/кг на добу
Протипоказання:	гепатопатії, лабораторно підтверджена патологія печінки, підшлункової залози, згортання крові.

Іміностільбени

Використовуються для лікування парціальних та генералізованих форм епілепсій з 60-х років ХХ сторіччя.

Хімічна формула:	5 – карбаміл – 5 – Н – дібензазепін.
Торгова назва:	фінлепсін, тегретол, тімоніл, стазепін, карбамазепін.
Вміст в торгових формах:	таблетки: фінлепсін, в т.ч. ретард 0,2; 0,4; тегретол 0,2; тегретол ретард, тімоніл 0,15; 0,3; 0,6. Карбамазепін 0,2. Карталекс.
Механізм дії:	стабілізація пре- та постсинаптичних мембран,

завдяки блокаді натрієвих каналів.
Блокада трансмембранних потоків натрія та кальція, які активуються аспаратом.

Час вирівнювання
концентрації в крові: 4-7 діб

Терапевтична
концентрація
в плазмі: 3-12 мг/л

Терапевтична
доза: діти – 10-30 мг/кг на добу
дорослі – 10-20 мг/кг на добу

Побічні дії: 5 % - алергічні реакції, на протязі 3-х тижнів
зворотні гіперкінези, цефалгії, тремор,
диплопія – дозозалежні, які відмічаються
на початку лікування.

Етосуксимід

В останні роки використовують все рідше в зв'язку з ефективною дією препаратів вальпроєвої кислоти на пікнолептичні абсанси та при міоклонічних випадках. Проте, етосуксиміди і на сьогодні залишаються препаратами I лінії для лікування багатьох форм епілепсій (?).

Хімічна формула: 3 – етил – 2 – метилсуксимід.

Торгова назва: суксилеп, пікнолепсін, петінімід.

Вміст в торгових
формах: капсули 0,25, сироп 5 г/100 мл, 0,25 в 15 краплях.

Механізм дії: гальмування кальцієвих каналів та
звільнення трансмітерів в таламусі.

Час вирівнювання
концентрації в крові: у дітей – 2-8 діб;
у дорослих – 8-10 діб.

Терапевтична
концентрація
в плазмі: 40-100 мг/л

Терапевтична
доза: діти – 15-30 мг/кг на добу
дорослі – 10-20 мг/кг на добу

Кратність прийому: 1-2 рази на добу

Фенітоін

Фенітоін використовується з 1937 року. Незважаючи на великий перелік побічних дій він і до цього часу не втратив актуальності в протоколах лікування епілепсій. Особливо - використання його парентеральних форм при епілептичному статусі (в Україні ця форма не зареєстрована).

Хімічна формула: 5.5 – дифенілгідантоін.

Торгова назва: дифенін, ділантін, цибруламон, денгідін, епанутін.

Вміст в торгових
формах: ампули – фенітоїна 5 мл (250 мг);
зентрупіл, епанутін 50 мл (750 мг);
таблетки – діфенін (0,117 фенітоїна), епанутін 0,1.

Механізм дії: стабілізація нейрональних мембран - завдяки частковій блокаді кальцієвих каналів, секвестрації кальція в синаптичних бляшках.

Час вирівнювання
концентрації в крові: 5-15 діб.

Терапевтична
концентрація
в плазмі: 5-20 мг/л

Терапевтична
доза: діти – 3-15 мг/кг на добу
дорослі – 5-10 мг/кг на добу

Побічні дії: алергічні реакції - на протязі 1-го тижня.
Атаксія, ністагм, тремор, діплопія, дізартрія,
ступор, зниження уваги, мнестичні розлади.
При довготривалому прийомі - незворотні
ураження мозочка, пароксизмальні діскінезії,

гематотоксичні порушення, гіперглікемія, гіперплазія ясен, гіпертріхоз, плямиста пігментація обличчя. У дітей - остеопатія, поліфіброматоз.

Бензодіазепіни

Бензодіазепіни залишаються ефективними протисудомними препаратами, особливо при резистентному перебігу хвороби. Як препарат I лінії для стартової терапії майже не використовується. Парентеральні форми в Україні не зареєстровані.

Хімічна формула: 5 – (2 хлорфеніл) – 1,3 дигдро – 7нітро – 2 Н-бензодіазепін.

Торгова назва: антелепсін, ривотріл, клоназепам.

Вміст в торгових формах:
ривотріл ампули – 2 мл (1 мг);
клоназепам ампули – 1 мл (1 мг);
антелепсін таб. – 0.00025, 0.001;
клоназепам таб. – 0.00025, 0.0005, 0.001, 0.002.

Механізм дії: зв'язує альфа-субодиниці ГАМК-рецепторного комплексу, потенціює тормозні ефекти на постсинаптичній мембрані.

Час вирівнювання концентрації в крові: 4-6 діб

Терапевтична концентрація в плазмі: 0.025-0.075 нг/л

Терапевтична доза: 0,01-0,02 мг/кг на добу

Побічні дії: дозозалежні – сонливість, дискоординація, гіперсалівація, негативні психотропні ефекти.

Фенобарбітал

Протисудомний його ефект був встановлений у 1912 році.

До 60-х років ХХ сторіччя був "препаратом "№ 1" для лікування епілепсій. В теперішній час використовується в країнах пострадянського простору, Африці, деяких країнах Азії.

В Україні використовується обмежено, насамперед в неонатології, для короткострокової терапії.

Хімічна формула: 5 – етил – 5 – феніл – барбітурова кислота.

Торгова назва: фенобарбітал.

Вміст в торгових формах:

фенобарбітал – 0.005, 0.05, 0.1

фалі-лепсін – 0.1

глюферал – 0.025

паглюферал – 1-0.025, 2 – 0.035, 3 – 0.05

Час вирівнювання

концентрації в крові: 2-3 тижні при дозі 2-3 мг/кг на добу.

Терапевтична

концентрація

в плазмі:

10-40 мг/л

Терапевтична

доза:

діти – 3-15 мг/кг на добу

дорослі – 2-3 мг/кг на добу

Побічні дії: седативна дія, заторможеність, ністагм, атаксія, дісфорія, гіперкінетична поведінка, зниження когнітивних функцій, пам'яті, поліфіброматоз.

Новітні антиепілептичні препарати

Впродовж 90-х років минулого століття були синтезовані близько 20 нових антиковульсантів. Більшість із них мають принципово нові механізми дії та фармакокінетики порівняно з прийнятими ВООЗ "базовими" антиконвульсантами: вальпроатами, карбамазепіном, суксимідами, фенітоїном, фенобарбіталом, діазепамом (більшість нових антиепілептичних препаратів поки не мають реєстрації в Україні).

Ламотриджин (зареєстрований в Україні)

Традиційно відноситься до препаратів другої лінії призначення, але при таких формах епілепсій як міоклонічна, абсансна він має проявляє вищу за суксиміди та вальпроати ефективність. Доцільно його використовувати як препарат I лінії у хворих похилого віку.

Хімічна формула: 3,5 діаміно-6 (2,3 діхлорфеніло)-1,2,4 триазін.

Торгова назва: ламіктал, ламотрин, ламотрил, латриджин.

Вміст в торгових формах: таблетки – 0.025, 0.05, 0.1, 0,2

Механізм дії: гальмування натрієвих каналів

Час вирівнювання концентрації в крові: 5-6 діб при монотерапії, 2-3 доби – при політерапії (при комбінації з фенобарбіталом та іміностільбенами), 9-11 діб – при політерапії (при комбінованій терапії вальпроатами).

Терапевтична концентрація в плазмі: 1-3 мг/л

Терапевтична доза: діти (*стартова доза при комбінації з ферментноіндукованими АЕП* – 1 мг/кг на добу, швидкість титрування дози – 1 мг/кг у 2 тижні, підтримуюча доза до 15 мг/кг на добу; *при комбінації з індукторами та інгібіторами ферментів* - 0,3-0,5 мг/кг на добу, швидкість титрування дози – 0,1-0,3 мг/кг в 2 тижні, підтримуюча 5-10 мг/кг на добу; *монотерапія* – стартова добова доза 0,5 мг/кг, швидкість титрування 0,5 мг/кг на 2 тижні, підтримуюча добова – 10 мг/кг)

Кратність прийому 1-2 рази на добу

Побічні дії: алергічні реакції, запаморочення, погіршення зору, диплопії, цефалгії

Габапентін

Хімічна формула:	структурний аналог ГАМК.
Торгова назва:	невротин.
Вміст в торгових формах:	капсули 0,3
Механізм дії:	збільшує синтез ГАМК.
Час вирівнювання концентрації в крові:	1-2 доби
Терапевтична концентрація в плазмі:	>2 мг/л
Терапевтична доза:	діти - 10-100 мг/кг на добу , дорослі – 10-30 мг/кг на добу (900-3600 мг на добу)
Побічні дії:	сонливість, запаморочення, збільшення ваги, атаксія, ністагм

Вігабатрін

Хімічна формула:	гама-вініл-ГАМК.
Торгова назва:	сабрил.
Вміст в торгових формах:	таблетки 0,5
Механізм дії:	незворотньо інгібує ГАМК-трансаміназу
Час вирівнювання концентрації в крові:	1-3 доби
Терапевтична концентрація в плазмі:	10-60 мг/л
Терапевтична	

доза: діти - 40-100 мг/кг на добу ,
дорослі –30-50 мг/кг на добу

Побічні дії: депресія, агресія, цефалгія, диплопія, запаморочення, збільшення ваги, атаксія, ністагм, провокація генералізованих припадків

Тіагабін

Хімічна формула: хлоркисень(R)-п (4,4-ді(3-метілотіен-2-іло)бут-3-еніла-
ніпектотової кислоти.

Торгова назва: габітрил.

Вміст в торгових формах: таблетки 0,005, 0,01, 0,015

Механізм дії: незворотно інгібірує ГАМК-трансаміназу

Час вирівнювання концентрації в крові: 7-14 діб

Терапевтична доза: діти - 1-2 мг/кг на добу ,
дорослі – 0,5-0,7 мг/кг на добу

Побічні дії: астенія, запаморочення, порушення сну, тремор, дизартрія

Топірамат

Хімічна формула: сульфат 2,3: 4,5-біс-0-(1-метілетілен)-b-d-
фруктопіраноза.

Торгова назва: топамакс, топалепсин, епіромат.

Вміст в торгових формах: таблетки 0,025; 0,05; 0,1; 0,2.

Механізм дії: блокування залежних від напруги натрієвих каналів,
потенціювання активності ГАМК

Час вирівнювання концентрації в крові: 4-8 діб

Терапевтична
концентрація
в плазмі: 2-12 мг/л

Терапевтична
доза: діти - 5-9 мг/кг на добу ,
дорослі –200-400 мг/на добу (максимально – 1600 мг/на
добу)

Побічні дії: депресія, ністагм, диплопія, атаксія, астения, гіперкінетична поведінка

Топірамат та ламотриджин зареєстровані в Україні і на протязі 5 років використовуються для лікування рефрактерних форм епілепсій.

Найперспективнішими за ефективністю мають стати окскарбамазепін, зонізамід та левітірацетам (кепра).

Всі новітні антиконвульсанти є високоефективними при фокальних випадках, а ламотриджин, окскарбамазепін та топірамат - при первинно-генералізованих випадках.

Ламотриджин при лікуванні абсансних форм епілепсій виявляє не меншу за етосуксимід ефективність.

Ламотриджин, топірамат мають високу ефективність при лікуванні міоклонічних епілепсій.

Незважаючи на неоднозначну оцінку ефективності та побічних дій “новітніх” антиконвульсантів їх широко використовують у світі. Вони є надійним резервом лікування епілепсій, особливо – резистентних форм.

Епілепсії у вагітних Клініка та особливості лікування

Частота епілептичних випадків під час вагітності у однієї третини жінок не змінюється, у однієї – зменшується, у однієї - збільшується. Збільшення частоти нападів спостерігається: у хворих з відмовою від лікування (щоб не нанести шкоди майбутній дитині) або є наслідком зниження концентрації антиконвульсанту в плазмі крові і пов'язане з перерозподілом об'єму крові (особливо на останньому триместрі).

Ризик розвитку епілептичного статусу під час вагітності не збільшується.

Пологи зазвичай можливі через природні пологові шляхи. Кесарів розтин показаний в випадках виникнення епілептичних випадків під час пологів, які не чутливі до внутрішньовенного введення бензодіазепінів, або в разі виникнення серії абсансів чи психомоторних пароксизмів з порушенням свідомості.

Основні принципи лікування епілепсій у вагітних:

- призначення антиепілептичного препарату I лінії для даного типу випадків

- призначення препарату в мінімально ефективній дозі, підтримання його мінімальної концентрації в плазмі крові
- утримання від призначення вальпроатів та карбамазепіну при наявності в сімейному анамнезі *spina bifida*
- утримання від комбінованої терапії, особливо карбамазепіну, вальпроатів, барбітуратів та діфеніну
- призначення фолієвої кислоти в добовій дозі 0,4 мг (при наявності *spina bifida* у попередніх добова доза фолієвої кислоти повинна бути не меншою за 4 мг)
- уникати «пікових» концентрацій препарату в плазмі крові при лікуванні вальпроатами. Добову дозу розподіляють на 3-5 прийоми або використовують пролонговану форму
- в 3 триместрі – з метою попередження кровотечі можливе щоденне призначення вітаміну К в добовій дозі 20 мг
- при народженні дитині з метою попередження кровотечі внутрішньом'язово вводять вітамін К в дозі 1 мг
- відмова від грудного вигодовування дитини проводиться тільки в разі загрози седативної або токсичної дії антиконвульсанта на дитину (дитина переводиться на штучне вигодовування адаптованою сумішшю)

Епілепсії в похилому віці: особливості клініки та лікування

Розповсюдженість та захворюваність на епілепсію в похилому віці зростають. Розповсюдженість у людей з віком за 65 років становить від 1,5 до 3,5 %.

Більшість нападів мають лобне та тім'яне походження, часто реєструють випадки з порушенням мислення зі «Staring» ефектом. Перебіг післяприступного періоду більш тяжкий, може тривати декілька діб.

Найчастіші причини виникнення епілепсії в похилому віці: цереброваскулярна патологія (судинна енцефалопатія) – до 40% випадків, гострі порушення мозкового кровообігу – 2,6-20%, новоутворення ЦНС, дегенеративні хвороби та деменція (в т.ч. і хвороба Альцгеймера, на пізніх стадіях якої більше як 20% хворих мають епілептичні випадки), метаболічні порушення (гіпоглікемія, токсичні енцефалопатії) – до 15% випадків, ЧМТ – 5% випадків, нейроінфекції – 1% випадків та інше.

Показання для призначення антиепілептичної терапії є такими ж, як і в інших вікових групах. Та для хворих похилого віку можливі винятки:

- не потребують довготривалої терапії епілептичний випадок, який виникнув вперше, та рідкі, нетяжкі випадки (1-2 на рік)
- від терапії антиконвульсантами можливо тимчасово утриматись при наявності супутньої хронічної соматичної патології (насамперед, гепато- та гемопатіях)
- можливе відстрочення початку анти епілептичної терапії в разі рідких випадків, за умови, що останній був більш як 6 місяців тому, та на ЕЕГ відсутня фокальна чи генералізована епілептична активність.

Терапія антиковульсантами у даної категорії хворих обов'язково повинна бути довготривалою (за винятком вищенаведених випадків), тому що епілепсія сама призводить до подальшого прогресування судинної енцефалопатії, дегенеративних змін та когнитивних порушень, замикаючи «зачароване коло».

Ідеальним антиковульсантом для пацієнтів похилого віку має бути такий, що мінімально зв'язується з білками плазми крові.

Більшість антиепілептичних препаратів цим вимогам не відповідають. Новітні антиконвульсанти (габапентін, леветірацетам, ламотриджин) не взаємодіють з іншими препаратами та не мають токсичності, що дає можливість використовувати їх для політерапії.

Найбільш оптимальними для довготривалої терапії є:

- ламотриджин (ламотрил, ламіктал, ламотрин):
 - стартова доза – 25-50 мг/кг на добу
 - підтримуюча доза – 5-10 мг/кг на добу
 - максимальна доза – 700 мг на добу
 - швидкість титрування – 1 мг/кг у 2 тижні
- габапентін (нейротин, нейралгін):
 - стартова доза – 300 мг на добу
 - підтримуюча доза – 900-3600 мг на добу
 - швидкість титрування – 300 мг на добу
- леветірацетам (кепра): (в Україні не зареєстрований)
 - стартова доза – 750 мг на добу

При призначенні традиційних антиепілептичних препаратів необхідна корекція дози:

- вальпроати (депакін та інші) зв'язуються з білками плазми на 90-95%, тому підтримуюча доза повинна бути зменшена на 30-40%
- карбамазепін зв'язується з білками плазми на 70-85%, тому підтримуюча доза повинна бути зменшена на 40%

Резистентні епілепсії. Причини виникнення.

Мета лікування епілепсії – позбавлення хворого від припадків, зведення до мінімальної побічної дії антиконвульсантів, попередження розвитку змін особистості, допомога в забезпеченні високої якості життя особистого та суспільного, соціальна адаптація.

Ефективність лікування епілепсії є достатньо високою та може становить до 75%.

Резистентна епілепсія це та, при якій перебіг, частота припадків, неврологічні, психічні порушення та побічна дія антиепілептичних препаратів не підлягають задовільній корекції та є неприпустимими для хворого.

Запорукою ефективного лікування епілепсій є детальне обстеження та встановлення етіологічного чинника хвороби.

Резистентність може бути:

- *відносною* – це випадки неефективного лікування, обумовлені нераціональністю фармакотерапії, порушенням режиму прийому антиконвульсантів;
- *умовною* – коли, незважаючи на прийом 2х антиконвульсантів I лінії призначення, у хворого налічується 4 або більше випадків на місяць; потребує призначення «новітніх» препаратів II лінії;
- *абсолютною* – це випадки неефективної комбінованої терапії, включаючи використання «новітніх» антиконвульсантів, в максимальних терапевтичних дозах (підтверджених рівнем концентрації препарату в плазмі крові).

Причини та форми резистентних епілепсій

- I Тяжкі вікозалежні епілептичні енцефалопатії раннього віку та дитинства (синдроми Отахара, Айкарді, Веста, Леннокса-Гасто, злаякісна міоклонічна епілепсія Драве, Марканда-Блюма-Отыхара та інші). При цьому діагноз епілептичної енцефалопатії не повинен бути вироком для хворого. В багатьох випадках можливий контроль випадків та запобігання розвитку психічного та когнітивного дефіцитів.
- II Симптоматичні епілепсії:
- a) внаслідок дизонтогенетичних церебральних порушень (кортикальні дисплазії):
 - неокортикальні аномалії:
 - агірія-лизенцефалія;
 - фокальна мікрогірія;
 - фокальна полімікрогірія;
 - фокальна коркова дисплазія;
 - гетеротопії:
 - субпендимальні гетеротопії;
 - субарахноїдальні гліонейрональні гетеротопії;
 - туберозний склероз;
 - дизгенезія архіокортекса:
 - подвоєння та дисперсність зубчатої фасції;
 - гіпокампальний склероз;
 - b) внаслідок резидуально-органічних порушень (тяжкі ЧМТ, нейроінфекції, цереброваскулярні захворювання зі стійкими грубими порушеннями функцій головного мозку);
 - c) при прогресуючих хворобах нервової системи (придонні хвороби, дегенеративні, енцефаліт Расмуссена, та інші);
- III Неепілептичні випадки;
- IV Нераціональна терапія антиконвульсантами;
- V Порушення терапевтичного режиму, соціальні, сімейні фактори;
- VI Непереносимість антиконвульсантів, обумовлена соматичними розладами.

Якщо у хворого встановлена абсолютна резистентність до медикаментозного лікування (у 20-25% хворих), то необхідно обмежитись

мінімальною медикаментозною терапією з метою порідшення нападів та попередження розвитку епілептичного статусу.

СХЕМА
I етапу
лікування фармакорезистентності епілепсії

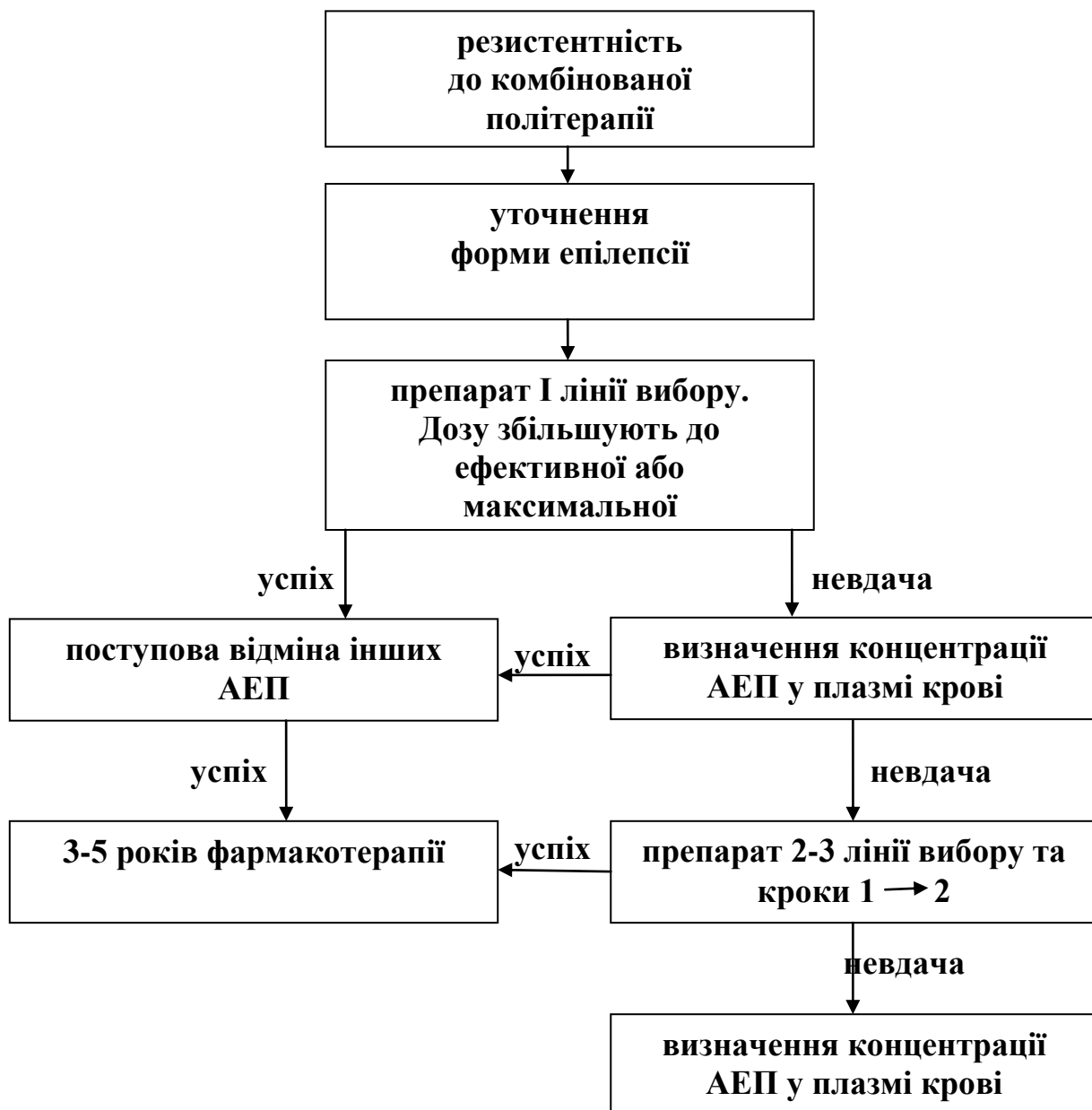
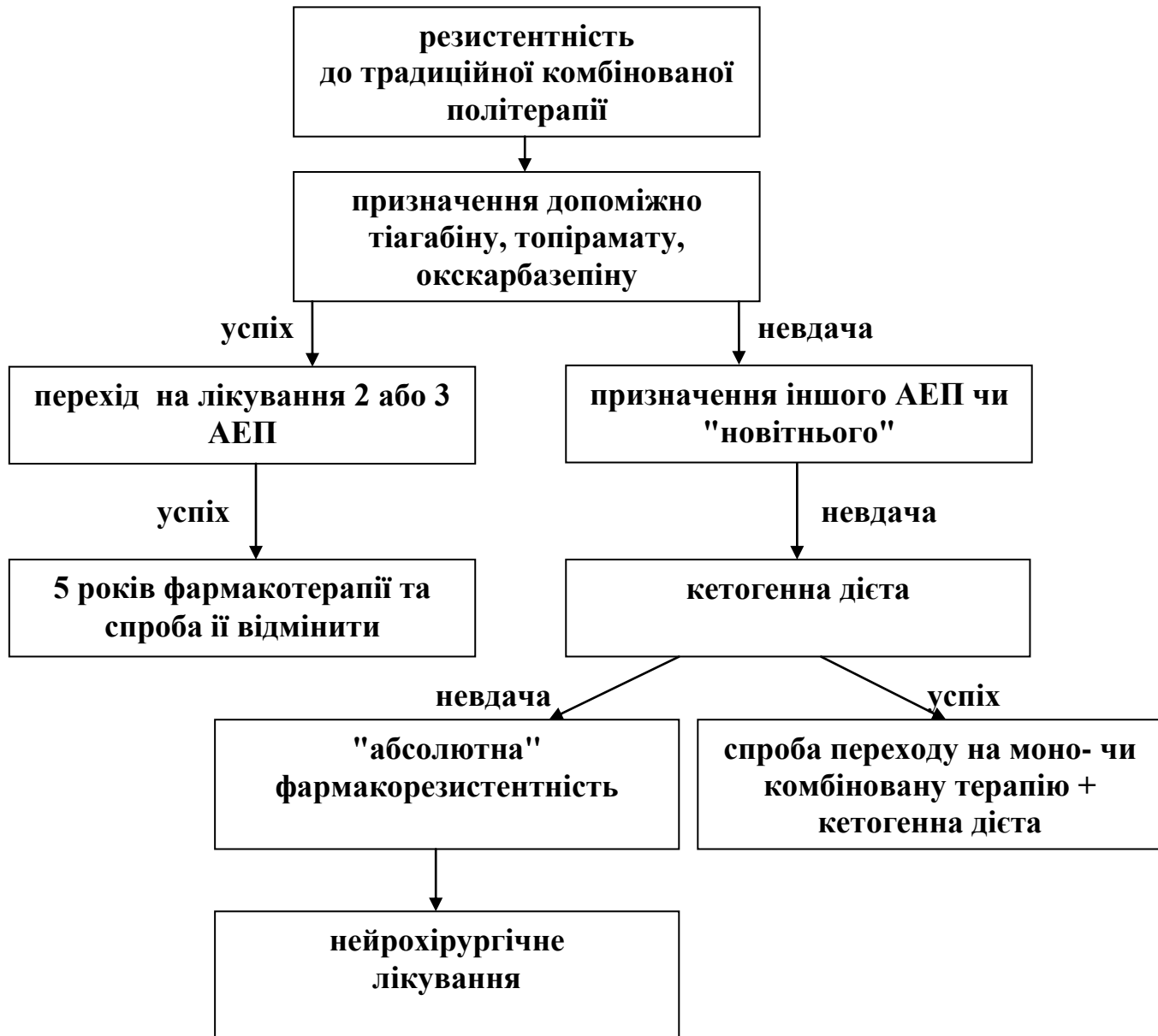


СХЕМА
II етапу
лікування фармакорезистентності епілепсії



Хірургічне лікування епілепсії

Антиепілептична терапія – основний метод лікування більшості хворих, та для деяких категорій хворих ефективним може бути хірургічне лікування епілепсії. Вирішення питання проведення такого лікування повинно базуватись на знаннях показань та протипоказань.

<p>- показання</p>	<ul style="list-style-type: none"> - медикаментозно резистентні напади (обов'язкова умова) - напади, які значно знижують якість життя пацієнта (обов'язкова умова) - фокальний локус епілептичної активності (додаткова умова) - біологічні передумова резистентності нападів
<p>- протипоказання</p>	<ul style="list-style-type: none"> - доброякісні епілептичні синдроми - нейродегенеративні та метаболічні - невиконання лікарських призначень - психоз - порушення взаємовідносин в сім'ї

Методи та техніка хірургічного лікування

<p>При вузькій фокальності</p>	<p>Лезіоектомія, гіректомія (гіпокамп-амігдалектомія)</p>
<p>При розповсюдженій фокальності</p>	<p>Парціальні резекції долей (передньо-скроневої, лобної, скронево-лобної)</p>
<p>При протяжній розповсюдженості епілептичних розрядів по долі мозку та вторинною генералізацією з тяжкими та частими випадками</p>	<p>Лобектомія (скронева, лобна)</p>
<p>При тяжких геміпарезах з психомовленнєвим дефіцитом тяжкого ступеню</p>	<p>Гемісферектомія</p>
<p>Первинно-генералізовані та неуточненні відносно локалізації випадки з тяжкими порушеннями психічних та рухових функцій та поведінки</p>	<p>Передня коллозотомія</p>

Епілептичний статус. Сучасні вимоги до лікування

За визначенням ВООЗ та Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) під *епілептичним статусом* розуміють наявність критичного стану, який характеризується достатньо подовженим епілептичним випадком (більше як 30 хвилин) або пароксизмами з настільки короткими інтервалами між ними, що формують довготривалий епілептичний стан, при цьому свідомість між нападами не відновлюється.

З практичної точки зору необхідно враховувати те, що більше 3х генералізованих випадків впродовж 24 годин вважається станом, загрозливим по виникненню епілептичного статусу та потребує негайної госпіталізації хворого до палати інтенсивної терапії.

Частота епілептичного статусу становить, в середньому, 50 випадків на 100000 населення, максимальна частота у дітей та осіб похилого віку з деменцією.

5% хворих на епілепсію дорослих та 20% хворих на епілепсію дітей мали в анамнезі епілептичний статус.

Епілептичний статус складає 4% всіх невідкладних станів.

Летальність від епілептичного статусу за умови відсутності спеціалізованої допомоги сягає до 50%, а при адекватному лікуванні знижується до 5-10%

Міжнародна класифікація епілептичного статусу (ILAE)

1. генералізований епілептичний судомний статус
 - тоніко-клонічний
 - тонічний
 - клонічний
 - міоклонічний
 - атонічний
2. генералізований безсудомний статус
 - статус абсансів (пік-хвильовий ступор)
3. парціальний епілептичний статус
 - прості парціальні випадки
 - складні парціальні випадки
 - вторинно-генералізовані випадки
4. односторонній епілептичний статус
5. некласифікований епілептичний статус

Епілептичний статус розподіляють також на:

- первинний – при ідіопатичних епілепсіях
- вторинний- як прояв нейроінфекції, ЧМТ, гострих порушень кровообігу, дегенеративних хвороб

За клінічним перебігом:

- перманентний

- інтермітуючий
- рецидивуючий

За терміном:

- передстатус (до 9ти хвилин з моменту початку припадку)
- початковий (10-30 хвилин)
- розгорнутий (31-60 хвилин)
- рефрактерний (понад 60 хвилин)

Обсяг діагностичних та терапевтичних заходів при епілептичному статусі детально регламентований Протоколом лікування епілептичного статусу у дітей, який затверджено МОЗ України від 13.07.2005 № 350 (Мартинюк В.Ю.)

Прийняті в теперешній час в більшості пострадянських країн і в країнах Європи Протоколи адаптовані до вимог ІЛАЕ.

Один з них, який надається нижче, використовується для надання допомоги дітям та дорослим (з хронометрією невідкладної допомоги) (Т. Броді, Г. Холмс “Епілепсія”, Біном, 2006)

Протокол лікування епілептичного статусу

Час (хвилини)	Обсяг допомоги
0-5	<p>Встановлення діагнозу: означення довготривалого та фіксованого епілептичного статусу</p> <p>Забезпечення подачі кисню, захист хворого від можливих травм, попередження прикушування язика та аспірації слизу, крові, блювотних мас</p> <p>Контроль та забезпечення моніторингу життєво важливих функцій на початку терапії і в подальшому, ЕКГ-моніторинг, ЕЕГ-моніторинг</p> <p>Дослідження показників крові, глюкози, гемостазу, токсикологічний скринінг, визначення концентрації антисептиків в крові, оксиметрія та визначення газових показників артеріальної крові</p>
6-9	<p>При неможливості визначення рівня глюкози крові чи встановлення гіпоглікемії – внутрішньовенно ввести дорослим тіамін в дозі 100 мг, потім 50 мл 5% розчину глюкози. Дітям одночасно внутрішньовенно ввести 2 мл/кг 25% розчину глюкози</p>
10-60	<p>Введення лоразепаму в дозі 0,1 мг/кг зі швидкістю 2 мг/хв. (максимальна доза 8 мг) або діазепаму в дозі 0,2 мг/кг; при збереженні судом - введення може бути повторене через 5 хвилин</p> <p>Для всіх хворих, що одержали діазепам і для тих, у яких судомою продовжуються показано введення фенітоїнового еквіваленту (фосфенітоін) 15-20 мг/кг, швидкість введення 150 мг у дорослих, 3 мг/кг/хвилину – дітям; обов'язковий моніторинг ЕКГ та артеріального тиску</p> <p>Хворі у яких судомою припинились після введення лоразепаму, потребують внутрішньовенного введення 15-20мг/кг фенітоїнового еквіваленту</p>
понад 60	<p>якщо статус не припинився після введення 20 мг/кг фосфенітоїну, проводиться введення допоміжної дози 5 мг/кг, у максимальній дозі 30 мг/кг фенітоїнового еквіваленту</p> <p>якщо статус не припинився проводиться введення 20 мг/кг фенобарбіталу внутрішньовенно зі швидкістю 100 мг/хвилину, при призначенні фенобарбіталу після бензодіазепінів значно збільшується ризик зупинки дихання, тому хворі потребують допоміжного дихання</p> <p>якщо статус продовжується показано введення наркотичних доз фенобарбіталу, штучне дихання та введення вазоконстрикторів</p>

**Препарати, які найчастіше використовують
для лікування епілептичного статусу**

	діазепам	лоразепам	фенітоїн фосфонітоїн	фенобарбітал
<u>дорослі</u> доза для в/в введення МГ/КГ (загальна доза)	0,15	0,1 (4-8мг)	15-20	20
<u>діти</u> доза для в/в введення МГ/КГ (загальна доза)	0,1-1,0	0,05-0,5 (1-4 мг)	20	200
максимальна швидкість введення (МГ/ХВ)	5	2	150	100
час, необхідний для припинення статусу, хв	1-3	6-10	10-30	20-30
час дії препарату, години	0,25-0,5	>12-24	24	>48
час напіввиведення препарату, години	30	14	24	100
об'єм розподілення, л/кг	1-2	0,7-1	0,5-0,8	0,7
Побічні дії				
пригнічення свідомості	10-30 хв	декілька годин	-	декілька діб
пригнічення дихання	максимально епізодично	максимально	рідко епізодично	можливо епізодично
зниження артеріального тиску	рідко	рідко	епізодично	рідко
серцева аритмія	-	-	у хворих з патологією серця	-

Можливе також застосування парентеральних форм вальпроєвої кислоти.

Загальноєвропейські стандарти допомоги при епілепсіях.

M.J. Brodia, D. Shorror, S. Johannessen, P. Halasz, A. Raynolds, H.G. Wieser, P. Wolf. 1998 та 2004 роки.

Частота епілепсій, характер та діапазон медичних проблем хворих на епілепсії приблизно однакові для всіх країн Європи, але особливості організації медичної допомоги в різних країнах обумовлюють різну якість лікування. В зв'язку з чим комісія по Європейським справам Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) визнали за необхідне впровадження єдиних вимог до рівня допомоги.

Ці вимоги, як стандарт допомоги, призначені для всіх лікарів, які зіймаються лікуванням хворих на епілепсію, а також приватним особам, які беруть участь у фінансуванні та управлінні допомоги хворим.

А. Епідеміологія – епілепсія є одним з найроповсюджених захворювань нервової системи. Вона зустрічається у 10 разів частіше за розсіяний склероз, у 100 разів – за боковий аміотрофічний склероз.

Щорічно реєструється 50-70 нових випадків захворювання на 100000 населення. Показник розповсюженості епілепсії складає 5-10 на 1000 населення. Фебрильні судоми зустрічаються у 5% дітей. Фактично кожна 20 людина на протязі життя має епілептичний випадок. Рівень захворюваності має найбільш високі показники у дітей молодшого віку та у похилих людей (старших 65 років). Частіше вражає чоловіків. Більш високі показники захворюваності серед населення з низьким соціальним рівнем.

Б. Прогноз – в середньому термін захворювання епілепсії становить близько 10 років; у 50% хворих період активних нападів триває близько 2х років; 20-30% пацієнтів хворіють все життя.

Серед корінного населення Європи з 1 мільйона від 5000 до 20000 хворіють на епілепсію; 20000 з 1 мільйона жителів мають в анамнезі 1 чи більше епілептичних випадків; 30% хворих мають менше 1 напад на рік; 30% - менше 12 нападів на рік.

В. Смертність – ризик смерті від випадку складає від 1,3 до 9,3 на 1000 хворих.

Діагноз

А. Класифікація пароксизмів – базується на аналізі

Б. Класифікація синдромів – за основу взято клінікоелектрофізіологічну (ЕЕГ) кореляцію

В. Анамнез та дослідження – необхідно одержати максимально детальну інформацію про напади, їх прояви, медичний, соціальний анамнез, дані про лікування, а при клінічному обстеженні звернути увагу на уточнення етіологічних чинників, неврологічних та психічних розладів.

Г. Епілептологія. Епілептолог в більшості випадків є неврологом або психіатром зі спеціалізованими знаннями та досвідом в діагностиці, обстеженні, лікуванні та організації допомоги хворим на епілепсію

Д. Забезпеченні допомоги – первинна оцінка стану хворого повинна бути проведена лікарем швидкої допомоги чи лікарем загальної практики, в подальшому хворий повинен бути направлений до спеціалізованого клінічного центру.

Лікування повинно проводитись під наглядом лікаря-спеціаліста (епілептолога), який має в практиці не менше 300 пацієнтів з епілепсіями щорічно

Електрофізіологія

Електрофізіологічні дослідження обов'язкові при обстеженні всіх видів нападів

А. Поверхнева ЕЕГ. Необхідні не менш 16 каналів одночасної реєстрації, допоміжно можуть реєструватись показники серцевого ритму, міограми та рухів очей, та проводитись не менше 20 хвилин.

Б. Провокаційні тести. Гіпервентиляційний тест повинен виконуватись не менш 5 хвилин, з обов'язковою реєстрацією протягом 1 хвилини по закінченні гіпервентиляції. Обстеження повинно обов'язково включати фотостимуляцію.

В. Довготривалий контроль над епілепсією (LTME) – відеореєстрація поведінки хворого поєднана з одночасним ЕЕГ обстеженням завдяки синхронізуючій системі. ЕЕГ- моніторинг.

Г. ЕЕГ з використанням вживлених електродів. Подібне обстеження проводиться в спеціалізованих нейрохірургічних центрах.

Зображення мозку

Нейровізуалізація потрібна для:

- уточнення етіологічного чинника
- уточнення прогнозу
- забезпечення пацієнта інформацією про хворобу
- виключення генетичних хвороб
- забезпечення допомоги в хірургічному лікуванні

А. Комп'ютерна томографія (КТ) метод має вузьке діагностичне коло, за допомогою КТ діагностують пухлини ЦНС та інші

Б. Ядерно-магнітно-резонансна томографія (ЯМРТ) діагностика гіпокампального склерозу, кортикальних дизгенезій та інших. Обстеження повинно проводитись в T₁ та T₂ режимах

В. Однофотонна-емісійна томографія (ОЕТ) інформативна в період нападу та в передопераційному періоді для візуалізації епілептичного вогнища

Г. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) використовується допоміжно до ЕЕГ, МРТ для кінцевої верифікації вогнища в переопераційному періоді

Д. Ангіографія використовується при підозрі на артеріовенозні мальформації та при пухлинах мозку в переопераційному періоді

Лабораторні дослідження

Повинні бути доступними в медичних закладах, які забезпечують спостереження за хворими на епілепсію

А. Аналіз крові – гемоглобін, гематокрит, мазок крові, лейкоцити з формулою, тромбоцити, фолієва кислота, вітамін B₁₂, B₆, акантоцити, вакуолізація лімфоцитів

Б. Аналіз сечі – білок, глюкоза, мікроскопія, кетони, еритроцити

В. Біохімія – електроліти, білок, сечовина, імуноглобуліни, кальцій, трансамінази, гамаглутамінтрансфераза, лужна фосфатаза, гормони щитоподібної

залози, магній, фосфор, білібрубін, креатинін, залізо, церулоплазмін, мідь, молочна кислота, аміак, пролактин, порфірін

Г. Нейрофізіологічні дослідження – ретинограма, визвана зорова реакція та зорові потенціали

Д. Вірусологія – дослідження на віруси та сифіліс

Є. Доступ до скринінгу – щодо діагностики вроджених та набутих порушень метаболізму (кетонові тіла, карбоангідрази, мукополісахаріди, амінокислоти, органічні кислоти, поліненасичені жирні кислоти, ферменти лейкоцитів, пуріни)

Інші діагностичні методи

- каротидна та базиллярна доплерографія
- 24-годинний ЕКГ моніторинг
- тест з нахилом
- аналіз цереброспінальної рідини
- біопсія шкіри, печінки, кісткового та головного мозку
- метод раоздратування каротидного синусу
- генетичні дослідження – каріотипування, аналіз ДНК, пріонмутації, розпад мітохондрій

Фармакотерапія

Основна мета – забезпечення контролю над нападами при відсутності гострої чи побічної дії антиконвульсантів

А. Традиційні антиконвульсанти – іміностильбени (карбамазепін та інш), вальпроати, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, етосуксимід, клоназепам, ацетазоламід, АКТГ, діазепам

Б. “Новітні” антиконвульсанти – ламотриджин, вігабатрін, габапентін, топірамат, окскарбазепін, феллоамат, тіагабін, zonizamid, lozigamon, levetiracetam, remacemid, stiripentol

В. Парентеральні препарати для лікування епілептичного статусу – діазепам, лоразепам, клоназепам, фенітоїн, фенобарбітал, тіопентал

Терапевтичний контроль

Експрес-методи визначення концентрації препаратів в плазмі крові повинні бути в лабораторіях, особливо для фенітоїну, карбамазепіну, вільпроатів, фенобарбіталу, етосуксимідів, примідону та ін

Хірургічне лікування

А. Показання для хірургічного лікування – медикаментозно неконтрольовані епілептичні пароксизми, які заважають щоденному життю, праці, навчанню, сімейному життю та соціальній діяльності

Б. Хірургічні операції:

- хірургічне видалення епілептогенної мозкової тканини: кортикальна топектомія, лобектомія, мультилобектомія, гемісферетомія, амігдалгіпокампектомія
- коллозотомія
- множинне розсічення під твердою мозковою оболонкою
- біопсія
- вагусна стимуляція

Забезпечення організації допомоги

Нижче наведені вимоги, виконання яких є обов'язковим щодо забезпечення:

- доступу до місцевої служби епілепсії
- доступу до багатопрофільної групи:
 - а) дорослого чи дитячого епілептолога
 - б) клінічного психолога
 - в) соціального працівника
 - г) професійного терапевта
- доступу до госпіталізації в критичних умовах (вперше виникнутий напад, епілептичний статус)
- доступу до висококваліфікованого нейрофізіолога
- доступу до лабораторних досліджень
- доступу до нейровізуалізації (особливо ЯМРТ)
- доступу до програми хірургічного лікування
- доступу до консультативних послуг, включаючи планування сім'ї та вагітності
- доступу до психологічного консультування
- доступу до телефону довіри по епілепсії
- доступу до інформації (письмова, теле-, відео- та ін) щодо хвороби, її лікування та прогнозу

Судомний синдром у дітей.

Тактика лікаря загальної практики.

Діагностичний спектр етіологічних чинників судомних пароксизмів у дітей, особливо раннього віку, достатньо великий. Ефективність та якість допомоги залежить від своєчасної діагностики характеру судом та етіології захворювання

1. судомні синдроми пов'язані з порушенням обміну:

- гіпокальціємічні (спазмофілія, гіперпаратіреоз)
- гіпоглікемічні
- гіпомагніємічні
- пиридоксинзалежні

2. судомні синдроми без порушення обміну:

- неепілетичні:
 - а) фебрильні судоми
 - б) афективно-респіраторні судоми
- епілептичний синдром:
 - а) органічні ураження нервової системи
 - б) черепно-мозкова травма
 - в) нейроінфекція
 - г) отруєння
 - д) цереброваскулярні хвороби
 - е) пухлини головного мозку

- епілепсії

Спазмофілія

вік – до 1-го року життя,

вигодовування штучне,

пора року – весна, якщо не проводиться профілактика рахіту (вітамін Д₃ та препарати кальцію).

Клінічні прояви:

- карпопедальний спазм (рука “акушера”, клонус стоп)
- ларингоспазм (крик “півня”)
- тетанія (генералізовані тоніко-клонічні судоми)

Свідомість у хворих не порушується.

Рівень кальцію в плазмі крові 1,75 ммоль/л та нижчий

Лікування:

При внутрішньовенному доступі – розчин кальцію глюконату 10% від 1го мл на рік життя, але не більше 10 мл, швидкість введення 1 мл/хв. Або розчин кальцію хлориду 10% від 0,5 мл на рік життя

При неможливості внутрішньовенного введення – розчин глюконату кальцію 10% 0,5 мл/кг внутрішньом'язово.

Для потенціювання дії препаратів кальцію - внутрішньом'язово препарати магnezії 25% розчин: дітям до 5ти років – 0,2 мл/кг, з 6 ти років- 1 мл на рік життя, але не більше 10 мл (розвести 1:2 розчином новокаїну 0,5%)

Після зняття судом – госпіталізація до стаціонару.

Тактика в клінічних умовах:

- контроль за гемодинамікою (чсс, артеріальний тиск, ЕКГ)
- консультація окуліста – “шокові диски”
- клінічна верифікація спазмофілії (симптоми Хвостека, Руссо, Люста)
- лабораторні дослідження:

рахіт – в плазмі крові рівень кальцію, фосфору знижені, метаболічний ацидоз, активність лужної фосфатази підвищена;

гіпопаратиреоз – алкалоз, активність лужної фосфатази в нормі, рівень кальцію в плазмі крові знижений, рівень фосфору в нормі або підвищений;

спазмофілія – рівень кальцію в плазмі крові знижений, алкалоз.

У дітей старшого віку гіпокальциємія може бути обумовлена фізичним навантаженням та гіпервентіляцією.

Лікування в стаціонарі **рахіту, спазмофілії** – препаратами вітаміну Д₃ та препаратами кальцію.

Тактику лікування **гіпопаратиреозу** обирає лікар-ендокринолог.

Гіпоглікемічні судоми

Гіпоглікемічні стани небезпечні швидким розвитком коми.

Виникають незалежно від віку. Патологічним фоном для виникнення може стати голодування, порушення обміну та хвороби ендокринної системи

(фруктоземія, галактоземія, церебральна, гіпофізарна та хронічна надниркова недостатність), пухлини ЦНС, підшлункової залози, діабет II типу, прийом деяких фармацевтичних препаратів (інсулін, саліцілати, сульфаніламіди), прийом алкоголю.

Зниження рівня глюкози в плазмі крові нижче 2,5-3,0 ммоль/л загрожує виникненням судом.

Клінічні прояви

<i>гіпоглікемія</i>	<i>симптоадреналові реакції (панічні атаки)</i>
<ul style="list-style-type: none"> - патологічна сонливість та порушення орієнтації в просторі - шум, запаморочення - монотонний крик у дитини молодшого віку - почуття голоду у старших дітей 	<ul style="list-style-type: none"> - блідість шкіряних покривів - пітливість - тахікардія - підвищений артеріальний тиск - оживлення рефлексів - тремор, тризм щелепи - страх, агресивність

Для ***гіпоглікемічних*** судом характерна відсутність гіперсалівації, нетримання сечі та дефекації. Судоми носять клоніко-тонічний характер з втратою свідомості.

Лікування:

40% розчин глюкози 20-40 мл або 20% - 40-80 мл, свідомість пвдновлюється під час або відразу ж після введення глюкози. В тих випадках, коли хворий одержує інсулін – введення глюкози необхідно повторити через 10-15 хвилин (у вищевказаних дозах).

Госпіталізація: тактика в клінічних умовах:

- оцінка та моніторинг клінічних проявів
- оцінка та моніторинг лабораторних показників (рівень глюкози в плазмі крові, сечі, кетонові тіла сечі, кислотно-лужний баланс плазми крові, рівень електролітів плазми крові)
- при кетотичній гіпоглікемії (фруктоземія, галактоземія, церебральна, гіпофізарна та хронічна надниркова недостатність) кетонові тіла в сечі присутні, при некетотичній гіпоглікемії – відсутні
- ЕКГ ознаки гіпоглікемії – інверсія зубця Т, зниження вольтажу.

Гіпомагніємічні судоми.

Виникають при зниженні рівня магнію в плазмі крові нижче 0,62 ммоль/л. Зустрічаються частіше у *новонароджених*.

Клінічні прояви: генералізовані та фокальні пароксизми судом, гіперзбудливість, тремор м'язевий: у недоношених новонароджених клінічні прояви більш тяжкі - відмічається незвичайний крик, набряки, м'язова гіпотонія, брадікардія, брадіпное.

Лікування – в/м введення 25% розчину магnezії з розрахунку 0,4 мл/кг кожні 6 годин, далі – по показаннях, але не рідше 1 разу на добу.

Піридоксінзалежні судоми

Виникають внаслідок недостатності піридоксіну чи його коферменту піридоксаль-5-фосфату в крові. Ці судоми виникають *внутрішньоутробно чи в перші 72 години життя*.

Клінічні прояви: типові міоклонічні, генералізовані пароксизми, пропульсії.

Лікування: призначення великих доз піридоксіну (не менше 100 мг/добу).

Афективно-респіраторні судоми.

Це пароксизм апноетичних судом, які виникають на висоті плачу дитини.

Клінічні прояви: апное, синюшність, атонія, втрата свідомості, зрідка спостерігаються клонічні чи тоніко-клонічні судоми. Механізм виникнення аноксичний.

Виникають в період від 6ти місяців до 3х років у дітей з синдромом гіперзбудливості, проявами невротичного розвитку.

Лікування: режим, седативна терапія. При розвитку під час пароксизму генералізованих судом лікування, як при фебрильних судамах (див. нижче)

Фебрильні судоми

Виникають у дітей від 5ти місяців до 5 років життя. Розрізняють прості та складні фебрильні судоми:

<i>прості</i>	<i>складні</i>
- поодинокі епізоди, тривалістю до 15 хвилин	- тривалість судом понад 15 хвилин
- генералізовані тоніко-клонічні, переважно тонічні судоми	- повторюються на протязі доби
- відсутність неврологічного дефіциту	- носять фокальний характер
	- можуть ускладнюватись виникненням епілептичного статусу, парезів, набряку мозку

Лікування – забезпечити проходимість дихальних шляхів; укласти хворого на рівну поверхню спиною, звільнити порожнину ротову та порожнину носа від слизу, слини, блювотних мас, голову повернути на бік, дати кисень.

Медикаментозне лікування: бензодіазепіни в дозі 0,5 мг/кг дітям віком до 2х років або 0,1 мл/кг (та не більше 2,0 мл), віком від 2 до 5 років – до 2,0 мл, після 5 років – до 4 мл. Перше введення проводиться внутрішньом'язово, після чого забезпечується венозний доступ для подальшого введення препарату, при відсутності ефекту через 10-15 хвилин проводять повторне введення у вищевказаній дозі, або вводять ГОМК 20% розчин в дозі 100 мг/кг на

фізіологічному розчині у співвідношенні 1:1. Альтернативою внутрішньовенному введенню може бути введення бензодіазепінів або ГОМКу в під'язичну область, при цьому введення може бути проведено як із порожнини рота, так і через шкіру в під'язичну область на глибину до 2,5 см. Як з профілактичною, так і з лікувальною метою ефективним є ректальне введення діазепінів або вальпроатів. Проводиться також терапія антипіретиками.

Нефебрильні судоми при внутрішньочерепній гіпертензії

Вік виникнення – любий (виникають на фоні резидуально-органічного ураження нервової системи, нейроінфекції, пухлин ЦНС, черепно-мозкових травм, порушеннях мозкового кровообігу).

Клінічні прояви: клініка підвищення внутрішньочерепного тиску, органічні знаки ураження ЦНС, судоми (фокальні або вторинно-генералізовані)

Лікування проводиться за схемою фебрильних судом. З метою корекції ВЧТ проводиться дегідратаційна терапія – лазікс (фуросемід) із розрахунку 1 мг/кг, крім цього може бути використаний розчин магnezії 25% з розрахунку 1 мл на рік життя, для немовлят – 0,2 мл/кг. Можуть по показаннях бути призначені осмодіуретики (маніт, манітол).

При ЧМТ судоми можуть виступати єдиним симптомом компресії мозку.

Нейроінфекції – вік любий, сезонність. Розвиваються на фоні гострих або після перенесених вірусних чи бактеріальних інфекцій.

Клінічні прояви – підвищення температури тіла, блювота, головний біль, порушення свідомості (підвищення ВЧТ), позитивні менінгеальні симптоми, судоми (генералізовані при розвитку набряку мозку або фокальні при енцефалітах)

Отруєння – причини: амітриптілін, фосфорорганічні речовини, CO₂.

Проводиться антидотна та симптоматична терапія. Лікування судомного синдрому не повинно “змазати” клініку отруєння.

Майже всі вищевказані судоми потребують патогенетичної терапії, в більшості випадків можливе застосування парентеральних форм бензодіазепінів але не потребують довготривалої терапії антиконвульсантами.

Епілепсії – вік дебюту любий; фон - спадковість, перинатальні ураження нервової системи; черепно-мозкові травми, нейроінфекції в анамнезі.

Клінічні прояви – генералізовані, фокальні, міоклонічні судоми, прості або складні абсанси та інші.

Лікування – за схемою фебрильних судом, в подальшому – довготривала терапія антиконвульсантами.

Показання для госпіталізації:

- епілептичний пароксизм, який виникнув вперше
- декілька нападів на протязі доби
- органічна неврологічна симптоматика

- загроза виникнення епілептичного статусу (тривалість пароксизму більше 10 хвилин)

Етіологічні чинники неонатальних судом
(Т. Броун, Г. Холмс)

Етіологія	Коментарі
асфіксія	гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС
гіпокальциемія	- рання (перші 3 доби життя) – гіпокальциемія пов'язана з внутрішньоутробною патологією та інтранатальними інсультами - пізня (5-14 доба життя) – гіпокальциемія зустрічається у доношених дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні
гіпоглікемія	- рівень глюкози крові менше 20 мг/мл у недоношених новонароджених - рівень глюкози крові менше 30 мг/мл у доношених новонароджених
гіпонатріемія	ятрогенна, при нераціональному штучному вигодовуванні
внутрішньо-черепний крововилив	
вроджені інфекції	інфекції ЦНС, викликані токсоплазмою, сифілісом, ВІЛ, вірусами простого герпесу, ЦМВ, коксавірусом В
післянатальні інфекції	Найчастіші – лістерія, кишечна паличка, β-гемолітичні стрептококи, групи Б. Якщо причина судом не встановлена - обов'язкове проведення аналізу спинномозкової рідини. Сепсис без менінгіту може бути причиною судом у новонародженого.
вроджені вади	Порушення нейрональної міграції – полімікрогірія, нейрональні гетеротопії, лізенцефалія, голопрозенцефалія, гідраненцефалія та інш.
метаболічні порушення	Неональні судоми необхідно диференціювати зі спадковими порушеннями обміну; зустрічаються нечасто, та проявляються більш вагомими симптомами (ацидоз, алкалоз, сонливість, незвичний запах, харчова непереносимість)

Найбільш поширені труднощі диференціальної діагностики епілепсій

А. Всі вікові категорії хворих

- Епілепсія - мігрень
- Епілепсія – синкопальні стани
- Епілепсія – хвороба Мен'єра
- Епілепсія – епізоди втрати контролю (напади гніву)

- Епілепсія – психогенні напади
Б. Діти
- Епілепсія – екстрапірамідні напади (тик, хорея, тремор)
- Епілепсія – афективно-респіраторні напади
- Епілепсія – синдром подовженого інтервалу Q-T
- Епілепсія – порушення сну
- Епілепсія – абдомінальна мігрень, патологія черевної порожнини
- Епілепсія – епізоди втрати контролю
В. Дорослі
- Епілепсія – транзиторна ішемічна атака
- Епілепсія – транзиторна глобальна амнезія

Всі пароксизмальні стани у дітей та дорослих потребують поглибленого обстеження в клінічних умовах та обов'язкового уточнення етіологічних чинників, клінічної верифікації пароксизмального стану та адекватного лікування.

Кінцевою метою лікування є адаптація хворого до нормального життя. Тому необхідно звести до мінімуму фактори залежності від хвороби.

З погляду сучасних знань та міжнародних вимог хворі на епілепсію не потребують так званої “розсмоктуючої” терапії, за винятком раннього відновного періоду ЧМТ та нейроінфекцій.

Ехоенцефалографічні ознаки “гіпертензійно-гідроцефального синдрому”, в більшості випадків, є артефактами, і не можуть бути показаннями для призначення “дегідратаційної” терапії при відсутності дійсної клініки підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Всі види електролікування, насамперед електрофорез по очно-потиличній методиці, категорично протипоказані.

Необхідно пам'ятати, що коректори церебрального метаболізму, особливо при парентеральному прийомі (пірацетам, ноотропіл, луцетам, особливо церебролізін та ін.) можуть спровокувати приступ судом.

При наявності показань перевагу слід віддавати вазоактивним препаратам, семаксу, кортексіну, та іншим подібної дії.

Обов'язково повинні бути (2-3 рази на рік) гепатопротектори, мультівітамінно-мінеральні комплекси.

Обов'язкова також корекція супутніх захворювань, насамперед лікування хронічних TORCH-інфекцій (при достовірній верифікації), гіпертонічної хвороби, церебрального атеросклерозу.

Схеми прийому антиконвульсантів повинні бути з мінімальною кількістю прийомів на добу (1-2 прийоми). Тому необхідно ширше використовувати пролонговані форми, насамперед це стосується депакіну та фінлепсіну, що забезпечує стабільність терапевтичної концентрації в плазмі крові.

Діагноз епілепсії вже декілька десятиріч, як перестав бути “вироком” для хворого та його близьких. Ефективність лікування та прогноз значно вищий, ніж при лікуванні онкологічних, гематологічних хвороб, цукрового діабету, цереброваскулярних чи кардіологічних захворювань.

Для досягнення кінцевої мети сьогодні потребує від спеціалістів, які займаються лікуванням епілепсії, знань нової якості.

Запорукою високої ефективності та якості лікування епілепсій є подальший розвиток спеціалізованої допомоги, та обов'язкове виконання Протоколів лікування епілепсій та загальноєвропейських стандартів надання допомоги.

Автор мав повний доступ до всіх наведених нижче публікацій, результатів досліджень та несе повну відповідальність за прийняте рішення направити матеріал до публікації

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко Е.С., Шадрин В.Н. Клинический полиморфизм эпилепсии у детей: Учебное пособие. – Москва: РМАПО, 2000.
2. Брильман Джон, Коэн Скот. Неврология. – Москва: Медпресс-информ, 2007.
3. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия: Клиническое руководство. – Бином, 2006.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Епілепсія. – Київ: Книга-плюс, 2001.
5. Дубенко А.В. Лекарственные взаимодействия препаратов вальпроевой кислоты. - Киев, 2004.
6. Дубенко А.В., Говтах И.А. Клинические и терапевтические особенности эпилепсии у пожилых больных. – Киев. 2006.
7. Зенков П.О., Притыков А.Г.. Фармакорезистентные эпилепсии, Москва, Медпресс-информ, 2003 г.
8. Евтушенко С.К. Судорожный синдром и возрастзависимая детская семейная эпилепсия. – Донецк, 2000.
9. Евтушенко С.К., Омельяненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. – Донецк, 2005.
10. Зыков В., Ширеторова Д., Чучин М. и др. Лечение заболеваний нервной системы. – Москва: Триада-Х, 2003.
11. Календар профілактичних щеплень в Україні. МОЗ України. – 2006.
12. Карлов В.В. Неврология. – Москва, 2005.
13. Леманн-Хорн А., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы. – Москва, Медпресс-информ, 2005.
14. Марк Гардинер. Генетика идиопатических генерализованных эпилепсий // Международный неврологический журнал. – 2007. - №3 (13). – с. 49-51.
15. Мартинюк В. Сучасні аспекти епілептології. – Медицина світу. – 2001.
16. Мартинюк В. Стандартизовані критерії діагностики та лікування епілепсії та епілептичних синдромів у новонароджених та дітей раннього віку. Євпаторія. Матеріали VI Українсько-Баварського симпозиуму. – 2003.
17. Мартинюк В.Ю. Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів. Протокол лікування епілептичного статусу у дітей. – Київ, 2005.
18. Мухин К.Ю. Идиопатическая генерализованная эпилепсия: диагностика, лечение // НейроNews. – 2007. - № 2. – с. 53-58.
19. Николь И., Вольф, Томас Баст. Эпилепсия при врожденных нарушениях метаболизма у детей // Международный неврологический журнал. – 2006. – 1(5). – с. 23-41.
20. Одынак М.М., Днекин Д.Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. – С. – Петербург, 1997.

- 21.Петрухин А. Неврология детского возраста. – Москва: Медицина, 2004.
- 22.Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальностями. МОЗ України. – 2005.
- 23.Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальностями. МОЗ України. – 2006.
- 24.Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш. Эпилепсия. – Москва: Медицина, 1997.
- 25.Susan Spencer. Эпилепсия. Клинические наблюдения и ранее неизвестные механизмы // The Lancet Neurology. – 2007. - № 2. – с. 21.
- 26.Темин П., Никанорова М. Диагностика и лечение эпилепсии у детей. - М. Можайск: Терра, 1997.
- 27.Фернандес Р., Самуэльс М. Неврология: Под ред. Самуэльс М. – Москва, 1997.
28. Эди М.Ж., Тайрер Дж. Х. Противосудорожная терапия (перевод с англ.) – Москва: Медицина, 1983.